

僧帽弁狭窄症患者の心肺圧受容器反射を介する血管反応、 交感神経反応におよぼす経皮的経静脈的僧帽弁交連切開術の影響

金沢大学医学部医学科内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

湯 浅 豊 司

心不全患者では交感神経機能が亢進している。その成因の1つとして、心肺圧受容器の障害により求心性抑制性インパルスが減少し、中枢からの交感神経活動の流出が増大しているとの仮説が提唱されている。僧帽弁狭窄症に対する経皮的経静脈的僧帽弁交連切開術 (percutaneous transvenous mitral commissurotomy, PTMC) は非手術的、非薬物学的に心不全の血行動態の改善が得られ、ヒト心不全における心肺圧受容器障害の意義を評価できるモデルと思われる。そこで今回、僧房弁狭窄症患者的心肺圧受容器反射機能および交感神経機能に及ぼすPTMCの影響を検討した。15例の僧帽弁狭窄症患者を対象とした。全例に検査内容を説明し同意を得た上で、心電図、中心静脈圧を連続記録した。前腕血管抵抗 (forearm vascular resistance, FVR) はストレーンゲージ・プレチスモグラフィを用い求め、筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity, MSNA) は微小神経電図法により測定した。MSNAの評価は1分間のバースト数 (burst rate, BR) と100心拍あたりのバースト数 (burst incidence, BI) で行った。心肺圧受容器への刺激は-10mmHgの下半身陰圧負荷 (lower body negative pressure, LBNP) を行い、MSNA反応より心肺圧受容器反射機能を求めた。また、最大随意握力の30%で等尺性運動負荷を3分間行い、その反応性も検討した。PTMCにより僧帽弁口面積は 1.08 ± 0.08 から $1.71 \pm 0.11 \text{ cm}^2$ ($p < 0.001$) へ、心係数は 2.81 ± 0.21 から $3.12 \pm 0.25 \text{ l/分} \cdot \text{m}^2$ ($p < 0.01$) へと有意に増加し、平均肺動脈楔入圧は 17.6 ± 1.4 から $11.6 \pm 1.1 \text{ mmHg}$ ($p < 0.001$) へと有意に減少した。心拍数、平均血圧はPTMC前後で不変であったが、BRは 25.1 ± 2.5 から 15.0 ± 2.6 バースト/分 ($p < 0.01$) へ、BIは 37.1 ± 3.7 から 23.6 ± 3.3 バースト/心拍 ($p < 0.01$) へと有意に減少した。LBNPにより、心拍数、血圧は変化しなかったが、中心静脈圧はLBNPによりPTMC前後とも同程度に減少した。LBNPに対するFVR、MSNAの増加反応は、PTMCによりFVRが $+13.1 \pm 6.7$ から $+28.7 \pm 6.4\%$ へ、BRが $+16.0 \pm 2.5$ から $+63.9 \pm 11.7\%$ へ、BIが $+14.5 \pm 2.7$ から $+61.8 \pm 11.9\%$ へいずれも有意に増加した (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$)。LBNPによる中心静脈圧の減少度に対するMSNAの増加率の比を心肺圧受容器感受性 (cardiopulmonary baroreflex sensitivity) とすると、BRでは -9.2 ± 1.1 から $-39.9 \pm 4.9\%/ \text{mmHg}$ へ、BIでは -8.4 ± 1.1 から $-38.7 \pm 6.2\%/ \text{mmHg}$ へいずれも有意に改善した (それぞれ $p < 0.01$)。等尺性運動負荷に対するMSNAの増加はPTMCにより影響をうけなかった。僧帽弁狭窄症患者的交感神経機能亢進には心肺圧受容器機能の障害が関与し、その障害には一部可逆性的変化によりもたらされている可能性が示唆された。

Key words cardiopulmonary baroreflex function, mitral stenosis, muscle sympathetic nerve activity, percutaneous transvenous mitral commissurotomy

心不全とは、種々の原因による心ポンプ機能の障害により心臓が末梢臓器の需要に見合う血液を供給できない状態と病態生理学的に定義される。一方、心機能障害による心拍出量や血圧の低下に対し生体は神経体液性因子を賦活化させ、心促進作用、血管収縮および体液貯留により血行動態を是正しようとする。交感神経系はこの代償機転においてレニン・アンジオテンシン系と共に最も重要な働きをする。しかし、是正が十分でない場合には持続的な交感神経活動の亢進がもたらされ、血管収縮による心負荷の増大、心筋細胞の機能異常や障害および心室性不

整脈の発生をきたし、逆に心不全の悪化、いわゆる悪循環を形成する¹⁾。多くの疫学的調査において、慢性心不全患者では血漿ノルエピネフリン濃度が高いほど予後不良であることが明らかにされている^{2)~4)}。さらに、近年の大規模臨床試験においてβ遮断薬長期投与により左室機能の改善、入院回数の減少とともに予後改善効果が報告されている^{5)~10)}。このように交感神経系の異常は心不全における心循環系の重要な破綻因子であるにもかかわらず、その持続的な亢進の機序は明らかではない。

心不全における交感神経活動の亢進が何に起因するかについ

平成12年6月26日受付, 平成12年7月31日受理

Abbreviations: BI, burst incidence; BR, burst rate; CPBS, cardiopulmonary baroreflex sensitivity; CVP, central venous pressure; FBF, forearm blood flow; %FS, %fractional shortening; FVR, forearm vascular resistance; LBNP, lower body negative pressure; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEDV, left ventricular end-diastolic

ては、動脈および心肺圧受容器障害による中枢への交感神経抑制性インパルスの減少、中枢における交感神経活動亢進¹¹⁾、骨格筋代謝受容器¹²⁾や心肺からの交感神経求心路¹³⁾¹⁴⁾による交感神経刺激性インパルス¹²⁾の増大が想定されている。圧受容器は伸展受容器であり、圧受容器からの求心性インパルスは血管運動中枢に対し緊張性に抑制し、中枢からの交感神経活動流出を調節している¹⁵⁾¹⁶⁾。すなわち、この圧受容器からの求心性インパルスの減少は、中枢からの交感神経活動の流出に対する緊張性抑制を減弱させ、交感神経活動を亢進させる。心不全で動脈圧受容器や心肺圧受容器を介する循環調節が障害されていることは、心不全動物モデル^{17)~19)}や心不全患者^{20)~22)}で報告されており、さらに交感神経活動亢進には動脈圧受容器障害に比べ心肺圧受容器障害の関与がより大きいとされている²³⁾。しかし、ヒト心不全における交感神経活動亢進に心肺圧受容器障害が関与する直接的な証明はなく、また心不全での心肺圧受容器障害の成因も明らかではない。

僧帽弁狭窄症は左室への流入障害と肺うっ血を病態とする心不全を呈する。本症においても交感神経活動の亢進がみられる²⁴⁾がその機序は明らかではない。また、僧帽弁狭窄症の動物実験モデルにおいて、血圧を低下させない程度の出血による抗利尿ホルモンの血中レベルの上昇が対照イヌより著明に低下したことが報告され、僧帽弁狭窄症モデルで低圧系圧受容器・視床下部・下垂体調節系障害が示された²⁵⁾。これらの成績から、僧帽弁狭窄症においても、心肺圧受容器機能に障害があり交感神経活動が亢進している可能性がある。

一方、Inoueら²⁶⁾の報告以来、経皮的経静脈的僧帽弁交連切開術 (percutaneous transvenous mitral commissurotomy, PTMC) が臨床に広く応用され、良好な中・長期予後の改善が得られている^{27)~29)}。本法は、バルーン・カテーテルを用い僧帽弁口を拡大するもので、非薬物学的に心不全状態を急激に改善し、また外科的侵襲がないため心臓表面の求心性神経に障害を与えることがなく施行できる利点がある。したがって、PTMCによる僧帽弁狭窄症の血行動態の改善は、ヒト心不全において心肺圧受容器を介する交感神経活動調節に障害があるか、あるとしたらその障害は構造的変化によるものか、可逆性の要因によるものかを検討するモデルと思われる。そこで今回、僧房弁狭窄症患者の心肺圧受容器機能、交感神経機能におよぼすPTMCの影響を検討したので報告する。

対象および方法

I. 対象

1990年から1998年まで当科に入院した僧房弁狭窄症患者で、PTMCを施行した15例を対象とした(表1)。男性3例、女性12例で、年齢は32から71歳(50.3±2.4歳、平均±標準誤差)、基本調律は洞調律8例、心房細動7例であった。利尿薬は7名、ジギタリスは13名に投与されていたが、PTMC前後で投薬内容および投与量の変更は行わなかった。PTMC前に心臓コンピューター断層撮影を行い左房内に血栓が存在しないことを確認した。なお、全例に心臓カテーテル検査、PTMC、心肺圧受容器検査の内容および合併症について説明し文章による同意を得

た。

II. 方法

1. 心エコー図検査

PTMC施行前1週間以内および施行1~2週間後に全例、心エコー図検査を施行した。心エコー図検査は、超音波診断装置SSH-160AまたはSSA-380A(東芝メディカル、東京)を用い、PTMC前には僧帽弁口面積、僧帽弁逆流の有無および程度、僧帽弁の石灰化、肥厚、弁下組織の変化、可動性を観察しPTMCの適応の有無について検討した。さらにPTMC前後で左房径、左室径、左室短縮率(% fractional shortening, % FS)、左室駆出分画(left ventricular ejection fraction, LVEF)、僧帽弁口面積を求め比較した。

傍胸骨アプローチより大動脈および左室Mモード心エコー図を記録し、少なくとも5心拍以上にわたり、以下の測定を行った。収縮末期左房径、左室拡張末期径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室収縮末期径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)を測定し、左室拡張末期容積(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)と左室収縮末期容積(left ventricular end-systolic volume, LVESV)をTeichholz法³⁰⁾を用いて、 $LVEDV = (7 \times LVEDD^3) / (LVEDD + 2.4)$ 、 $LVESV = (7 \times LVESD^3) / (LVESD + 2.4)$ の式により求めた。%FSは $(LVEDD - LVESD) / LVEDD \times 100$ (%)、LVEFは $(LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100$ (%)の式を用い算出した。僧帽弁口面積は心尖部アプローチより連続波ドプラー法で左室流入波形を記録し、拡張早期の最大圧較差が半分になるまでの時間(pressure half time)を測定し、220をこれで除して算出した³¹⁾。

2. 心臓カテーテル検査とPTMC

心臓カテーテル検査は右大腿アプローチにより実施した。セルジnger法で大腿静脈を穿刺し、スワン・ガンツカテーテルを挿入し、右房圧、右室圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧および熱

Table 1. Basic characteristics

Variable	Patients with mitral stenosis (n=15)
Age (yrs)	32 - 71
Sex (Male/Female)	3 / 12
Arterial fibrillation	7
NYHA functional class	
I	0
II	10
III	5
IV	0
Medications	
Diuretics	7
Digitalis	13
ACE inhibitor	0

NYHA, New York Heart Association; ACE, angiotensin converting enzyme.

volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LVESV, left ventricular end-systolic volume; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy

希釈法にて心拍出量を測定した。また、大腿動脈よりピクテールカテーテルを左室へ挿入し左室収縮期圧、左室拡張末期圧を測定した。次に、右房造影を行い、右房、左房の解剖学的位置関係を確認後、ブロッケンブロー・ニードルセット（日本メドトロニック、東京）を用いて心房中隔穿刺を行った。左房内にカテーテルを挿入し、左房圧と左室圧の同時記録を連続10心拍以上行い、Gorlinら³²⁾の式より僧帽弁口面積を算出した。

PTMCはInoueら²⁶⁾の方法で行った。すなわち、左房へガイドワイヤー挿入後、ダイレーターで心房中隔穿孔を広げ、金属チューブを入れたイノウエ・バルーン（TORAY、東京）を経心房中隔的に左房から左室へ挿入した。スタイレットを用いてバルーンを弁口へ位置付けた後、バルーン先端側を拡張し、弁口に固定後バルーン全体を拡張し、弁口を拡大した。比較的小さいバルーン径から拡張を開始し段階的にバルーン径を上げてゆく段階的拡張法で行った。バルーン拡張1回毎にドップラー心エコー法により、僧帽弁逆流を観察しながら施行した。PTMC終了後、各部位の心内圧、心拍出量を測定し、左房-左室圧の同時記録から前述した方法にて僧帽弁弁口面積を算出した。

3. 循環ホルモンの測定

血漿ノルエピネフリン濃度、心房性ナトリウム利尿ペプチド測定のため、PTMC施行前、施行1週間目の早朝空腹時に採血を行った。採血に際してはEDTA-2ナトリウム入り試験管に採取後、4℃、3000rpm、10分間遠心し血漿サンプルを得て測定まで冷凍保存した。ノルエピネフリン測定は高速液体クロマトグラフィー法を用いたカテコールアミン分析計HLC-8030（東ソー、東京）により、心房性ナトリウム利尿ペプチドの測定はラジオイムノアッセイ法を用いたHANPキット栄研（栄研化学、東京）により行った。

4. PTMC前後での心肺圧受容器機能の測定

PTMC施行前1週間以内、施行1～2週間後に心肺圧受容器機能および筋交感神経活動（muscle sympathetic nerve activity, MSNA）の測定を行った。被検者を安静臥位とした後、前胸部に心電図電極を装着し、心電図モニターより心電図を記録した。水銀血圧計を用いて左上腕動脈より非観血的に血圧を3回測定し、その平均より収縮期および拡張期血圧を求めた。平均血圧は $1/3$ （収縮期血圧 $+2 \times$ 拡張期血圧）の式により求めた。右肘静脈より18ゲージポリエチレンカテーテルを胸腔内まで挿入して、圧トランスデューサーUK1000（バクスター、東京）に接続し、中心静脈圧（central venous pressure, CVP）を直接測定した。

前腕血流量（forearm blood flow, FBF）はストレインゲージ・プレシスモグラフィSPG-16（MedaSonics, California, USA）を用い、静脈閉鎖法により測定した³³⁾。すなわち、右上腕部に静脈閉塞用カフを、右前腕部の最も太い部位にストレインゲージを巻いた後、右前腕部を心臓レベルより受動的に挙上させ静脈を虚脱状態にした。40mmHgで静脈閉塞用カフを急速に加圧した時の流入曲線を記録し、その最大傾斜からFBFを求めた。FBFの記録は流入曲線が安定した後5回行い、その中の最大、最小値を除いた3回の平均値を使用した。前腕血管抵抗（forearm vascular resistance, FVR）は平均血圧をFBFで除して算出した。

MSNAの記録は、微小神経電図法³⁴⁾³⁵⁾を用い左腓骨神経より行った。すなわち、筋電計JB-401B（日本光電、東京）を用い1～5mAの電気刺激で左腓骨神経の走行を同定した後、先端直径約1μm、軸直径約100μm、インピーダンス1～10MΩの

タングステン微小電極（Brunswick, Maine, USA）を無麻酔下に経皮的に刺入した。タングステン微小電極より1～2cm離れた部位に表面電極を置き不関電極とした。導出したMSNAは、神経活動解析装置ニューロパック4（日本光電）内の多用途ブリアン装置RMP-6004（日本光電）にて70,000倍に増幅した。増幅した神経活動は、ローカットフィルター95.5Hz、ハイカットフィルター5000Hzのフィルターを通した後、0.1秒の時定数をもつ抵抗容量回路で積分した。MSNAは、ブラウン管オシロスコープ上で観察するとともに、ラウドスピーカーで音としてモニターした。MSNAは多線維性の複合遠心性インパルスによるバースト活動として記録されるため、それをアナログ積分器を用いて全波整流積分した平均電位神経図（mean voltage neurogram）を解析に用いた。MSNAの同定は心拍同期性、呼吸性変動がみられ、バルサルバ手技中のストレイン時に増加を示すこと、また感覚刺激により誘発されないことより行った。なお、MSNAの評価は、1分間のバースト数（burst rate, BR）、100心拍あたりのバースト数（burst incidence, BI）により行った。心電図、CVP、MSNAはサーマルアレイレコーダーWS-682G（日本光電）にて検査中連続記録した。

心肺圧受容器機能の評価は、下半身陰圧（lower body negative pressure, LBNP）法²¹⁾³⁶⁾により行った。すなわち、被験者の右下肢と骨盤部を密閉した箱の中に入れ、吸引器により-10mmHgのLBNPをかけ、LBNPによる心拍数、血圧、CVP、FVRおよびMSNAの反応を求めた。さらに、LBNPによるCVPの変化に対するFVRおよびMSNAの変化率の比（ $\% \Delta \text{FVR} / \Delta \text{CVP}$ 、 $\% \Delta \text{BR} / \Delta \text{CVP}$ 、 $\% \Delta \text{BI} / \Delta \text{CVP}$ ）を求め、心肺圧受容器反射感受性（cardiopulmonary baroreflex sensitivity, CPBS）の指標とした。

また、全身的な反射性交感神経反応におよぼすPTMCの影響をみるため、ハンドグリップ法³⁷⁾による等尺性運動負荷を行った。すなわち、最大随意収縮の30%で3分間握力計を握り、運動開始前および開始後2～3分の間に心拍数、血圧、FBFおよびMSNAを測定した。

被験者を10分間の安静仰臥位とした後、心電図、CVP、FBF、MSNAを連続記録し血圧を測定した。その後等尺運動負荷を行い、5分間の安静の後、各指標が前値に復したことを確認しLBNPを行った。

Ⅲ. 統計学的検討

結果は平均±標準誤差（ $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ）で示した。PTMC前後の血行動態諸指標、MSNA、CPBSの比較およびLBNP、等尺運動負荷に対する血行動態諸指標、MSNAの変化は、Wilcoxonの符号付き順位検定を用いて行った。また、安静時MSNAとCPBSの相互関係は、単回帰分析を用いて相関係数を求め評価した。なお、危険率が0.05未満を統計学的に有意とした。

成 績

I. PTMCの血行動態、循環ホルモンにおよぼす影響

表2にカテーテル検査により得られたPTMC前、直後の血行動態の変化を示す。僧房弁口面積は 1.08 ± 0.08 から $1.71 \pm 0.11 \text{cm}^2$ へ有意に増加し、左房-左室圧較差は 13.8 ± 1.3 から $6.9 \pm 0.7 \text{mmHg}$ へ、肺動脈楔入圧は 17.6 ± 1.4 から $11.6 \pm 1.1 \text{mmHg}$ へ有意に低下した（それぞれ $p < 0.001$ ）。それに伴い、心拍出量は有意に増加し、収縮期および拡張期肺動脈圧はいず

Table 2. Effects of PTMC on hemodynamics

Hemodynamic parameters		Control	PTMC
MV area	(cm ²)	1.08±0.08	1.71±0.11*
MV pressure gradient	(mmHg)	13.8±1.3	6.9±0.7*
PCWP	(mmHg)	17.6±1.4	11.6±1.1*
Systolic PAP	(mmHg)	42.8±4.0	32.9±1.9**
Diastolic PAP	(mmHg)	20.2±2.1	12.8±1.0**
Mean PAP	(mmHg)	29.0±2.7	20.2±1.3**
Cardiac output	(l/min)	4.12±0.28	4.59±0.36**
Cardiac index	(l/min·m ²)	2.81±0.21	3.12±0.25**

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy; MV, mitral valve; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PAP, pulmonary artery pressure. Statistical difference between control and PTMC. * $p < 0.001$; ** $p < 0.01$.

Table 3. Effects of PTMC on echocardiographic parameters

Echocardiographic parameters		Control	PTMC
MV area	(cm ²)	0.98±0.06	1.72±0.09*
LVEDD	(mm)	46.7±0.7	45.4±1.0
LVESD	(mm)	29.4±0.7	30.5±1.2
%FS	(%)	36.9±1.5	33.0±1.8
LVEF	(%)	66.4±1.9	61.0±2.5
LAD	(mm)	48.9±2.5	46.3±1.3

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy; MV, mitral valve; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; %FS, %fractional shortening; LVEF, left ventricular ejection fraction; LAD, left atrial diameter. Statistical difference between control and PTMC. * $p < 0.001$.

Table 4. Effects of PTMC on hemodynamic and MSNA responses to LBNP

Variable		Control		PTMC	
		Baseline	LBNP	Baseline	LBNP
Heart rate	(beats/min)	68.6±2.7	69.5±2.7	66.3±2.2	67.6±2.7
Systolic blood pressure	(mmHg)	106.5±3.5	105.3±3.7	109.9±3.2	110.1±3.1
Diastolic blood pressure	(mmHg)	67.5±2.6	66.4±2.7	69.1±3.3	69.7±3.1
Mean blood pressure	(mmHg)	84.4±3.1	84.1±3.1	83.8±2.7	84.0±2.8
Central venous pressure	(mmHg)	6.93±0.74	5.08±0.74*	5.52±0.60	3.96±0.65*
Forearm blood flow	(ml/100ml·min ⁻¹)	7.20±1.81	6.32±1.50	7.50±1.98	5.68±1.27**
Forearm vascular resistance	(units)	18.14±2.68	20.51±3.50	22.05±4.32	27.46±5.27*
Burst rate	(bursts/min)	25.1±2.5	29.1±2.8**	15.6±2.6□††	24.0±3.0**
Burst incidence	(bursts/100 beats)	37.1±3.7	42.6±4.3**	23.6±3.3 ††	35.9±3.7**

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. MSNA, muscle sympathetic nerve activity; LBNP, lower body negative pressure; PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy.

Statistical difference between before and after PTMC. †† $p < 0.01$.

Statistical difference between baseline and LBNP, * $p < 0.001$; ** $p < 0.01$.

れも有意に減少した (それぞれ $p < 0.01$)。表 3 に心エコー図検査により得られた PTMC 前, 1 週間後の血行動態指標の変化を示す。PHT により求めた僧房弁口面積は 0.95 ± 0.06 から $1.72 \pm 0.09 \text{ cm}^2$ へ有意 ($p < 0.001$) に増加したが, LVEDD, LVESD, %FS, LVEF, 左房径は不変であった。循環ホルモンへの PTMC の影響では, PTMC 後ヒト心房性利尿ペプチドは 97 ± 14 から $69 \pm 13 \text{ pg/ml}$ へ, 血漿ノルエピネフリン濃度は

320 ± 52 から $211 \pm 41 \text{ pg/ml}$ へいずれも有意に低下した (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$)。

II. PTMC の安静時 MSNA におよぼす影響

MSNA 測定時の安静時心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧, CVP, FBF, FVR には PTMC 前後で変化はなかった (表 4)。PTMC により MSNA は BR で -9.5 ± 0.5 バースト/分 ($-39.2 \pm$

1.9%), BIで -13.5 ± 0.8 バースト/100心拍 ($-36.8 \pm 1.9\%$) と有意に減少した (それぞれ $p < 0.01$).

Ⅲ. PTMCの心肺圧受容器機能に及ぼす影響

表4にLBNPに対する血行動態反応, MSNA反応の結果を示

す. 心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧はPTMC前後ともLBNPにより不変であった. CVPはLBNPによりPTMC前後とも有意 (それぞれ $p < 0.001$) に減少したが, 減少の程度はPTMC前 -1.9 ± 0.2 mmHg ($-31.2 \pm 4.0\%$), PTMC後 -1.6 ± 0.2 mmHg ($-34.4 \pm 6.5\%$) と同程度であった.

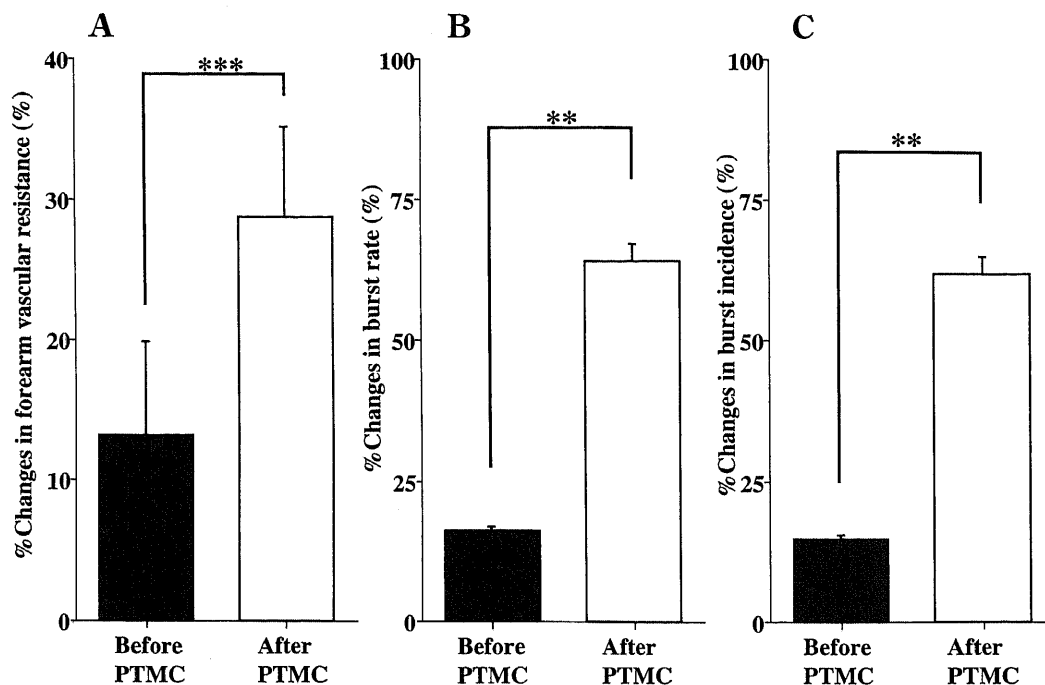


Fig.1. Percent change in forearm vascular resistance, burst rate, and burst incidence during lower body negative pressure before and after PTMC. Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy. Statistical difference between before and after PTMC. *** $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

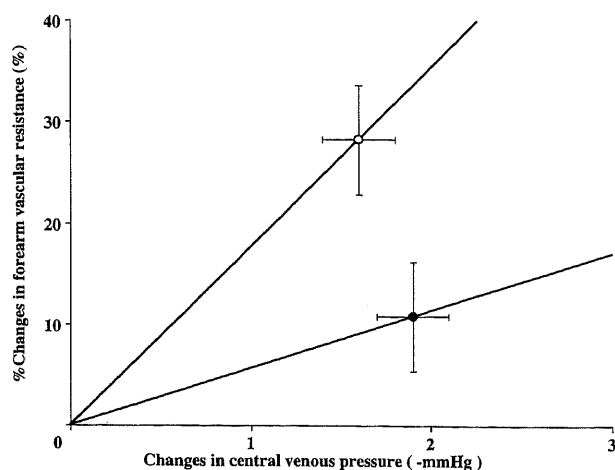


Fig.2. Relation between %change in forearm vascular resistance and changes in central venous pressure during lower body negative pressure before and after PTMC. The slope of the regression line relating %changes in forearm vascular resistance and changes in central venous pressure during lower body negative pressure after PTMC was $-18.30 \pm 4.45\%/mmHg$, which was steeper than that before PTMC, but this difference was not statistical significantly ($-8.99 \pm 4.70\%/mmHg$, $p = 0.08$). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, before PTMC; ○, after PTMC. PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy.

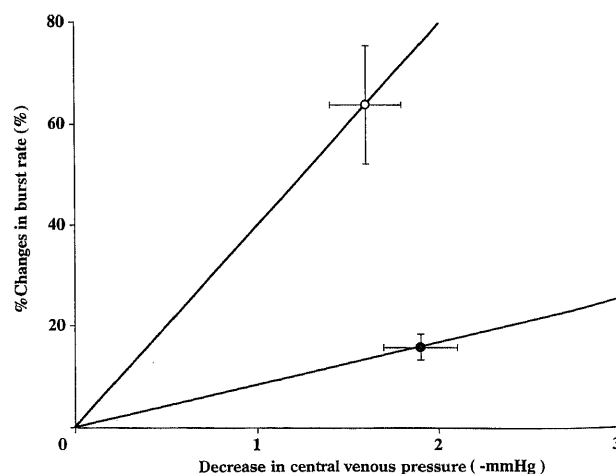


Fig.3. Relation between %change in burst rate and changes in central venous pressure during lower body negative pressure before and after PTMC. The slope of the regression line relating changes in %changes in burst rate and changes in central venous pressure during lower body negative pressure after PTMC was $-39.88 \pm 4.94\%/mmHg$, which was significantly steeper than that before PTMC ($-9.17 \pm 1.07\%/mmHg$, $p < 0.001$). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, before PTMC; ○, after PTMC. PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy.

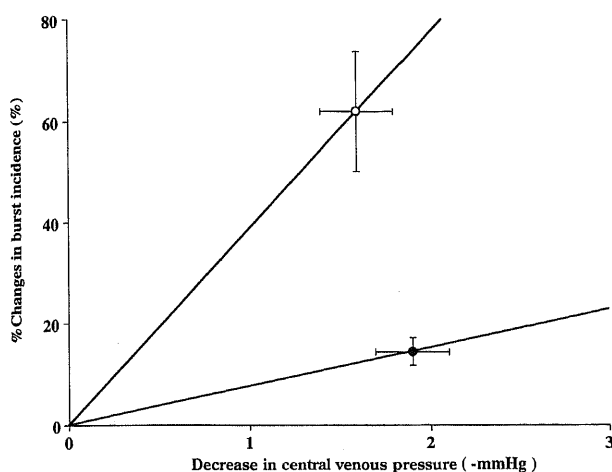


Fig.4. Relation between %change in burst incidence and changes in central venous pressure during lower body negative pressure before and after PTMC. The slope of the regression line relating changes in %changes in burst incidence and changes in central venous pressure during lower body negative pressure after PTMC was -38.71 ± 6.22 %/mmHg, which was significantly steeper than that before PTMC -8.39 ± 1.13 %/mmHg, $p < 0.001$. ●, before PTMC; ○, after PTMC. PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy.

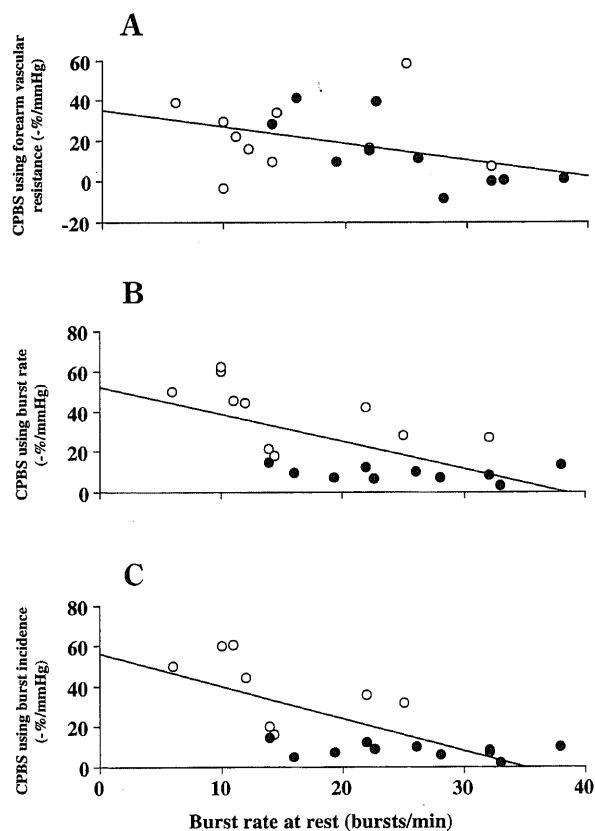


Fig.5. Relation between burst rate at rest and CPBS using forearm vascular resistance, burst rate, or burst incidence. Burst rate at rest was significantly correlated with CPBS using burst rate ($r=0.64$, $p < 0.01$) and burst incidence ($r=0.70$, $p < 0.01$). However, there was no significant correlation between burst rate and CPBS using forearm vascular resistance ($r=0.42$, $p=0.08$). ●, before PTMC; ○, after PTMC. CPBS, cardiopulmonary baroreflex sensitivity; PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy.

FBFは、LBNPによりPTMC前は不変であったが、PTMC後は有意 ($p < 0.01$) に減少した。FVRはLBNPによりPTMC前は不変であったが、PTMC後は有意な増加を示した。LBNPによるFVRの増加の程度は、PTMC前 $+1.8 \pm 1.1$ 単位 ($+10.8 \pm 53.4$ %) に比較してPTMC後 $+5.3 \pm 1.3$ 単位 ($+28.3 \pm 5.4$ %) とPTMC後に有意に大であった ($p < 0.05$, 図1)。MSNAはLBNPによりPTMC前後とも有意な増加反応を示したが、その増加の程度は、BRではPTMCにより $+4.0 \pm 0.6$ から $+8.4 \pm 1.2$ パースト/分 ($+16.0 \pm 2.5$ から $+63.9 \pm 11.7$ %) へ、BIではPTMCにより $+5.5 \pm 1.1$ から $+12.3 \pm 2.1$ パースト/100心拍 ($+14.5 \pm 2.7$ から $+61.8 \pm 11.9$ %) へとPTMC後にLBNPに対するMSNA反応の有意な亢進がみられた (それぞれ $p < 0.01$, 図1)。

以上の結果より算出したCPBSにおよぼすPTMCの影響を図2～4に示す。FVRにより求めたCPBSはPTMCにより -9.0 ± 4.7 から -18.3 ± 4.5 %/mmHgへと改善傾向 ($0.05 < p < 0.1$) を認めた。一方、MSNAの反応より求めたCPBSはPTMCにより、BRでは -9.2 ± 1.1 から -40.0 ± 4.9 %/mmHgへ、BIでは -8.4 ± 1.1 から -38.7 ± 6.2 %/mmHgへといずれも有意に改善した (それぞれ $p < 0.01$, 図3, 4)。

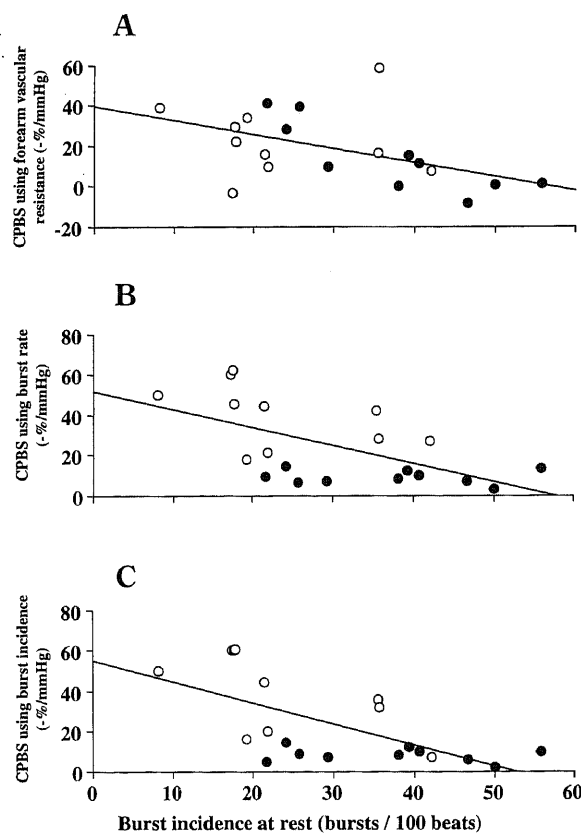


Fig.6. Relation between burst incidence at rest and CPBS using forearm vascular resistance, burst rate, or burst incidence. There was significant correlations between burst rate at rest and CPBS using forearm vascular resistance ($r=0.50$, $p < 0.05$), using burst rate ($r=0.60$, $p < 0.01$) or burst incidence ($r=0.65$, $p < 0.01$). ●, before PTMC; ○, after PTMC. CPBS, cardiopulmonary baroreflex sensitivity; PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy.

Ⅳ. 安静時 MSNA と心肺圧受容器機能との関係

安静時交感神経活動を規定する因子として心肺圧受容器機能が関与しているか否かを検討するため、PTMC前後で得られた安静時MSNAとCPBSの関係を検討した。図5に安静時BRと各指標により求めたCPBSとの関係を示す。安静時BRとFVRにより求めたCPBSには $r=0.42$ と有意な相関はなかったが、BRより求めたCPBSとは $r=0.64$ ($p<0.01$)、BIより求めたCPBSとは $r=0.70$ ($p<0.01$) の有意な相関がみられた。安静時BIとCPBSの関係では安静時BIは、FVRより求めたCPBSとは $r=0.50$ ($p<0.05$)、BRより求めたCPBSとは $r=0.60$ ($p<0.01$)、BIより求めたCPBSとは $r=0.65$ ($p<0.01$) の有意な相関を認めた(図6)。

Ⅴ. PTMCの等尺運動負荷におよぼす影響

等尺運動負荷に対する血行動態反応、MSNAの結果を表5に示す。等尺運動負荷により心拍数は、PTMC前は不変であったが、PTMC後に有意 ($p<0.05$) な増加反応を示した。収縮期血圧はPTMC前後とも等尺運動負荷により有意 (それぞれ $p<0.05$) に増加反応を示したが、変化の程度はPTMC前後で同程度であった。FBF、FVRはPTMC前後とも等尺運動負荷により有意な変化はなかった。MSNAはPTMC前後とも有意な増加反応を示した。増加の程度はLBNPに対する反応と異なり、BRでは $+7.8 \pm 1.7$ から $+8.4 \pm 1.8$ パースト/分 ($+38.1 \pm 10.1$ から $+53.4 \pm 6.7\%$) へ、BIではPTMCにより $+11.5 \pm 3.0$ から $+9.8 \pm 1.8$ パースト/100心拍 ($+36.3 \pm 10.4$ から $+41.0 \pm 5.2\%$) へとPTMC前後でいずれも同程度であった(図7)。

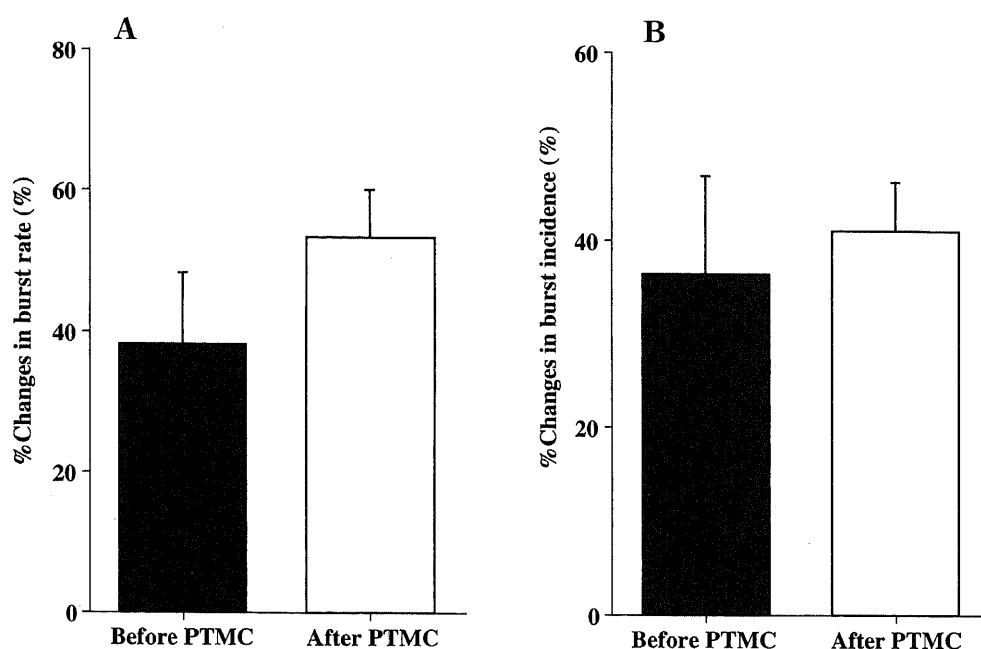


Fig.7. Percent change in burst rate and burst incidence during handgrip exercise before and after PTMC. PTMC did not affect the magnitude of muscle sympathetic responses to handgrip exercise. Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy.

Table 5. Effects of PTMC on hemodynamic and MSNA responses to handgrip exercise

Variable		Before PTMC		After PTMC	
		Baseline	Handgrip	Baseline	Handgrip
Heart rate	(beats/min)	69.7 \pm 3.2	70.4 \pm 3.3	65.7 \pm 2.9	71.5 \pm 3.6***
Systolic blood pressure	(mmHg)	110.3 \pm 3.0	118.2 \pm 5.3***	108.9 \pm 2.2	116.8 \pm 2.2***
Diastolic blood pressure	(mmHg)	68.9 \pm 2.6	69.8 \pm 2.7	73.3 \pm 4.2	77.4 \pm 3.9
Mean blood pressure	(mmHg)	84.4 \pm 3.1	84.1 \pm 3.1	83.8 \pm 2.7	84.0 \pm 2.8***
Central venous pressure	(mmHg)	7.03 \pm 0.96	5.14 \pm 1.01	6.95 \pm 0.66	5.24 \pm 0.77
Forearm blood flow	(ml/100ml \cdot min ⁻¹)	8.17 \pm 2.91	6.24 \pm 1.88	9.19 \pm 3.04	8.49 \pm 2.57
Forearm vascular resistance	(units)	17.74 \pm 3.35	21.13 \pm 3.83	20.28 \pm 6.28	20.05 \pm 5.14
Burst rate	(bursts/min)	23.2 \pm 2.1	31.0 \pm 2.5**	16.9 \pm 2.8†	25.4 \pm 4.1**
Burst incidence	(bursts/100 beats)	33.5 \pm 2.9	45.0 \pm 4.2**	16.9 \pm 2.8††	35.0 \pm 4.4**

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. MSNA, muscle sympathetic nerve activity; PTMC, percutaneous transvenous mitral commissurotomy. Statistical difference between before and after PTMC at baseline. † $p<0.05$; †† $p<0.01$. Statistical difference between baseline and handgrip. ** $p<0.01$; *** $p<0.05$.

考 察

急性の心筋障害では交感神経活動が亢進することにより、血行動態の改善がもたらされる。しかし、代償が十分でない場合には持続的な交感神経活動の亢進がもたらされる。慢性心不全患者で安静時交感神経活動が亢進していることは、血漿ノルエピネフリン濃度の測定²⁾³⁸⁾、ノルエピネフリン spillover による評価³⁹⁾、MSNAでの評価⁴⁰⁾⁴¹⁾ いずれの交感神経活動の評価法においても明らかにされている。この持続的な交感神経活動亢進により、血管収縮に伴う心負荷の増大、心筋細胞の機能異常や障害および心室性不整脈の発生をきたし、逆に心不全の悪化に関与するようになる⁴²⁾。さらに臨床的には心不全患者の血漿ノルエピネフリン濃度と予後が関連すること^{2)~4)}、最近の大規模試験においては β 遮断薬が心不全患者の予後を改善すること^{5)~10)} が示されている。このように交感神経活動亢進は心不全の病態に密接に関与しているが、心不全における交感神経活動の持続的な亢進の機序については十分明らかではない。現在、動脈・心臓受容器から中枢への交感神経抑制性インパルスの減少^{15)~22)}、骨格筋代謝受容器¹²⁾ や心臓からの求心性交感神経¹³⁾ ¹⁴⁾ からの交感神経刺激性インパルスの増大、中枢における交感神経活動の亢進¹¹⁾⁴³⁾⁴⁴⁾ がその成因として想定されている。特に、心不全における動脈・心臓受容器の障害は、心不全動物モデル^{15)~19)} やヒト心不全^{20)~22)} において多くの報告がみられる。また、動脈圧受容器反射と心臓受容器反射の比較²³⁾ では、心不全では心臓受容器反射の障害が大きいことがあきらかにされ、心不全における心臓受容器障害と持続性交感神経活動亢進との関係が注目されている。しかし、心臓受容器障害がヒト心不全の交感神経活動亢進にどの程度関与しているのか、心臓受容器の障害が構造的変化によるものか可逆的変化によるものかについてはあきらかではない。

近年、僧帽弁狭窄症の治療にPTMCが用いられ、良好な術後成績や長期予後が報告されている^{26)~29)}。ジギタリス⁴⁵⁾⁴⁶⁾ やアンジオテンシン変換酵素阻害薬⁴⁷⁾⁴⁸⁾ などの薬物による血行動態の改善は、薬物自体の自律神経系への影響がみられ、開胸手術による心不全の改善では心臓からの求心性神経の障害をもたらす。一方、PTMCはバルーン付きカテーテルを用い僧帽弁口面積を拡大するもので、薬物でみられる自律神経への影響や開胸手術時の求心性神経の障害をおこすことなく、急激な血行動態の改善が得られる利点がある。したがって、PTMCはヒトにおける急激な心不全の改善による交感神経活動や心臓受容器機能の変化を観察できる1つのモデルと思われる。そこで今回、PTMC前後で血行動態、MSNA、心臓受容器機能を比較検討した。

今回の検討では以下の成績が得られた。僧帽弁狭窄症患者では安静時MSNAの亢進がみられた。PTMCにより、僧帽弁口面積の拡大とともに心拍出量の増加と左房-左室圧較差、肺動脈楔入圧、肺動脈圧の低下がみられたが、左房径、LVEDD、LVEFに変化はみられなかった。PTMCにより、MSNAは有意に低下した。また、FVRで評価したCPBSには有意な変化はなかったが、MSNAで評価したCPBSは有意に改善した。安静時MSNAは、MSNAで評価したCPBSと有意な相関を示した。以上の成績は、僧帽弁狭窄症による心不全患者の交感神経活動亢進には心臓受容器機能の障害が関与し、心臓受容器機能の障害は可逆性の要素が関与している可能性を示している。

今回対象とした僧帽弁狭窄症は、左室への流入障害のため、左房圧と肺動脈圧の上昇と心拍出量の低下を病態とする心不全である。本症における安静時交感神経活動は血漿ノルエピネフリンの測定による評価では一定の見解は得られていない。Ishikuraら⁴⁹⁾ はPTMC前後で血漿ノルエピネフリン濃度が変化しないと報告した。しかし、Tsuchihashiら⁵⁰⁾ は血漿ノルエピネフリン濃度はNYHA心機能分類と肺動脈楔入圧に相関し、PTMC後低下することを示した。一方、MSNAを用いて評価したAshinoら²⁴⁾ は、健常者に比較し僧帽弁狭窄症患者で交感神経活動が亢進していたことを報告している。この成績の違いは、血漿ノルエピネフリン濃度の測定は、交感神経終末から少量漏れでたノルエピネフリンを測定していること、心不全ではノルエピネフリンクリアランスが低下していることによるものと思われる。今回の検討では、対照群との比較は行ななかったが、MSNAはPTMC後有意に低下しており、僧帽弁狭窄症患者において交感神経活動が亢進していることを支持する成績であった。

今回の検討では、心臓受容器機能の評価法として-10mmHgのLBNPに対するFVRとMSNAにより行った。PTMC前後とも、-10mmHgのLBNPでは収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数には有意な変化はなく、CVPは同程度に有意に低下した。したがって、今回用いた-10mmHgの陰圧がPTMC前後とも心臓受容器に選択的な減負荷(unloading)となっていることを示している。一方、従来、心臓受容器機能の評価法として、LBNPによるCVPの変化に対するFVRの変化により行われてきた²¹⁾²²⁾。本法では、血管反応性に変化をきたす病態においては、その影響を受ける可能性がある。そこで、今回の検討ではCVPの変化に対するMSNAの変化で評価する方法を用い心臓受容器機能を測定した。その結果、FVRで評価した心臓受容器機能はPTMCによりBRでは改善傾向($0.05 < p < 0.01$)を示すのみであった。一方、MSNAで評価した心臓受容器機能はBR、BIいずれを用いても有意に改善した。心不全患者の心臓受容器機能の評価は、FVRで行った場合血管反応性に変化があるため正確に行えず、CVPの変化に対するMSNAの変化で行うべきと思われる。

ヒト心不全において、動脈圧受容器機能²⁰⁾ とともに心臓受容器機能が低下していることは、すでに多くの報告²¹⁾²²⁾⁵¹⁾ がある。動物実験において、圧受容器からの求心性インパルスが持続的に中枢からの交感神経活動の流出を抑制していることから、心不全でみられる心臓受容器機能の低下が交感神経活動亢進に重要な役割を果たしていると想定される。しかし、ヒト心不全において交感神経機能と心臓受容器機能を直接比較した報告はみられない。今回の検討では、PTMCにより、非薬物的かつ非手術的に急性に血行動態を改善させ、交感神経活動と心臓受容器機能をPTMC前後で同時に測定した。その結果、PTMCによりMSNAの低下と心臓受容器機能の改善が同時にみられ、さらに安静時MSNAと心臓受容器機能に有意な相関がみられた。この成績は、僧帽弁狭窄症による心不全でみられる交感神経活動の亢進には、心臓受容器機能の低下が関与していることを直接示すもので、ヒト心不全における交感神経活動の持続的な亢進に心臓受容器機能の障害が関与する可能性を示唆している。

心不全における心臓受容器を介する交感神経活動調節の障害がどの部位の障害によるかが問題となる。DiBonaら⁵²⁾ は、

ラットに心筋梗塞による心不全を作成し、心肺圧受容器を介する腎交感神経活動の変化と同時に迷走神経求心路からの単一神経の活動を記録し報告している。これによると、心筋梗塞モデルでは、左室拡張期末期圧の上昇に対する迷走神経求心路の発火閾値の上昇がみられたが、求心性迷走神経活動から腎交感神経活動への影響は正常ラットと差はみられなかった。これらは心不全における心肺圧受容器反射の障害が主として圧受容器レベルにあり、中枢を含む反射弓の障害によるものでないことを示唆している。今回のヒトにおける検討において等尺性運動負荷に対する交感神経反応にはPTMC後に明らかな変化はみられなかった。Orenら⁵³⁾も、寒冷刺激に対するMSNAの上昇反応は心不全患者と健常者で差がないことを示しており、今回の成績と一致する。したがって、ヒト心不全モデルにおける心肺圧受容器を介する交感神経反射の障害においても、動物心不全モデルと同様に、中枢から交感神経遠心路の反射弓には異常はなく、圧受容器レベルでの障害であることを示している。

心肺圧受容器は、肺、心房、心室に存在するが、どの部位における心肺圧受容器がより重要な働きをしているかについては一定の見解は得られていない。しかし、心筋梗塞を作成したイヌにおいて左室流入圧の変化に対する腎交感神経活動の反応が低下していること⁵⁴⁾、心移植患者で心肺圧受容器機能が低下し交感神経活動が亢進していること^{55,56)}より、心室圧受容器の重要性が示唆されている。一方、Manciaら¹⁵⁾は、イヌの心房のみの灌流標本と心室のみの灌流標本を用い、迷走神経求心路遮断の大動脈圧におよぼす影響を検討し、両灌流標本とも同程度に動脈圧を上昇させることを報告した。また、Minisiら⁵⁷⁾はイヌを用いた検討において、出血や容量負荷に対する腎交感神経反応は、フェノールを左室表面に注入し左室からの求心性神経のみを遮断しても、その反応の低下は27%のみであることを示した。これらの成績からは、心房と心室の圧受容器は中枢からの交感神経活動の流出を同程度に抑制し、左室からの入力減少は他の心肺領域からの入力により代償されると思われる。今回、ヒト心不全モデルとして僧帽弁狭窄症を対象としたが、本症は左室への流入障害により低心拍出量と左房圧や肺動脈圧の上昇をきたす疾患であり、心筋梗塞や拡張型心筋症と異なり左室拡張期圧の上昇や左室収縮能の低下をみることは少ない。したがって、僧帽弁狭窄症でみられた心肺圧受容器の障害は、左室以外の心肺圧受容器の障害を反映しており、ヒトにおいても左室領域以外の心肺圧受容器も循環調節に重要な働きをしていることを示唆している。この仮説は、PTMC後の心肺圧受容器機能の改善に伴った心行動態の変化として、肺動脈楔入圧、肺動脈圧の有意な低下はみられたが、LVEF、LVEDDには変化がみられなかったことから示唆される。

今回の検討では、僧帽弁狭窄症患者の心肺圧受容器障害が、血行動態の改善1～2週間後には明らかに改善した。この成績は、心不全における圧受容器の障害の少なくとも一部は機能的な変化によるものであることを示している。動物実験において、心不全モデルでは左房コンプライアンスの低下¹⁹⁾や左房心内膜側の受容体の形態学的変化⁵⁸⁾がみられることが報告されており、心不全における心肺圧受容器障害の一因として構造的変化の関与が示唆されている。一方、動物実験においてウアバインの投与により左房圧の上昇に対する心房伸展受容器からの放電が増強すること⁵⁹⁾、ジゴキシンの慢性投与により心肺圧受容器を介する腎交感神経反応が増強すること⁶⁰⁾が報告されてい

る。さらに、Wangら⁶¹⁾は、圧受容器の興奮後の抑制(postexcitatory depression)が Na^+ 、 K^+ -ATPase活性によることを利用し、高頻度ペーシング刺激による心不全モデルを用い心不全の圧受容器障害における Na^+ 、 K^+ -ATPase活性の役割を検討している。その結果、心不全イヌでは、興奮後抑制の持続時間が延長しており、 Na^+ 、 K^+ -ATPase活性抑制物質であるウアバインの少量投与により興奮後抑制の持続時間が短縮することを示した。ヒト心不全でも、ジギタリスの投与により心肺圧受容器を介するFVR⁶²⁾やMSNA反応⁴⁵⁾が亢進することが報告されている。これらの成績からは、心不全では圧受容器の細胞膜が伸展されることにより Na^+ 、 K^+ -ATPaseが活性化され、細胞膜の過分極により発火閾値の低下が起こり、ジギタリスは、 Na^+ 、 K^+ -ATPase活性を抑制することにより心不全での圧受容器感受性を改善するものと考えられる。今回の検討でみられたPTMC後の短期間での心肺圧受容器機能の著明な改善は、ヒト心不全における心肺圧受容器障害には、構造的異常より機能的変化の関与が大きいことを示唆している。

僧帽弁狭窄症における交感神経活動亢進の臨床的意義は、心筋梗塞や拡張型心筋症などの左室機能障害による心不全と異なる。左室機能障害による心不全では、交感神経活動亢進は左室再構築や致死性心室性不整脈発症への関与が重要である^{2)~4)}が、本症では左室心筋障害は少なく左室再構築や心臓性突然死への影響はないと思われる。しかし、交感神経活動亢進による凝固線溶系への影響は極めて臨床的に重要である。交感神経活動亢進は血小板機能や凝固能⁶²⁾を亢進させ、本症のもっとも重篤な合併症である塞栓症の発症因子となる。PTMCにより、亢進した血小板機能や凝固能の改善が報告^{63,64)}されており、この改善には血行動態の改善とともに交感神経活動の低下が関与しているものと思われる。

結 論

僧帽弁狭窄症患者においてPTMCによる血行動態の改善が交感神経活動および心肺圧受容器機能に影響する可否かを明らかにするため、PTMC前後でCPBSを検討し、以下の結論を得た。

1. PTMCにより心臓カテーテル検査にて評価した僧房弁口面積、心拍出量は有意に増加し、左房-左室圧較差、肺動脈楔入圧、肺動脈圧はいずれも有意に減少した。
2. PTMC 1週間後に施行した心エコー図検査上では術前に比較して、僧房弁口面積は有意に増加したが左房径、LVEDD、LVEFは不変であった。
3. 血漿ノルエピネフリン濃度、安静時MSNAはPTMC後いずれも有意に低下した。
4. LBNPに対するMSNA反応により評価したCPBSはPTMCにより著明に改善したが、FVR反応により評価したCPBSには有意な変化はみられなかった。
5. 安静時MSNAとCPBSとの間に有意な相関関係をみとめた。
6. ハンドグリップ負荷に対するMSNAの増加率は、PTMC前後で不変であった。

以上より僧帽弁狭窄症患者において、PTMCによりCPBSは改善し、亢進した交感神経活動は低下した。心不全における交感神経活動亢進に可逆性的心肺圧受容器反射機能の障害が関与する可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師小林健一教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行に際し終始、御指導、御助言をいただきました金沢大学医学部保健学科高田重男教授、金沢大学医学部第一内科寺崎敏郎先生および金沢大学医学部第一内科循環器班の諸先生方に深謝いたします。

なお、本論文の一部は、第58回日本循環器学会総会・学術集会（平成6年3月、大阪）において発表した。

文 献

- 1) Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 77: 721-730, 1988
- 2) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819-823, 1984
- 3) Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, L Wilhelmsen, for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 82: 1730-1736, 1990
- 4) Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, Probstfield JL, Yusuf S, for the SOLVD Investigators. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 94: 690-697, 1996
- 5) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342: 1441-1446, 1993
- 6) CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 90: 1765-1773, 1994
- 7) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334: 1349-1355, 1996
- 8) Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang C-S, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, LeJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE trial. Prospective randomized evaluation of carvedilol on symptoms and exercise. *Circulation* 94: 2793-2799, 1996
- 9) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hersherberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 94: 2807-2816, 1996
- 10) MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001-2007, 1999
- 11) Lambert GW, Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Turner AG, Cox HS, Esler MD. Increased central nervous system monoamine neurotransmitter turnover and its association with sympathetic nervous activity in treated heart failure patients. *Circulation* 92: 1813-1818, 1995
- 12) Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJS. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. *Circulation* 93: 940-952, 1996
- 13) Wang W, Zucker IH. Cardiac sympathetic afferent reflex in dogs with congestive heart failure. *Am J Physiol* 271: R751-R756, 1996
- 14) Wang W, Schultz HD, Ma R. Cardiac sympathetic afferent sensitivity is enhanced in heart failure. *Am J Physiol* 277: H812-H817, 1999
- 15) Mancina G, Donald DE. Demonstration that the atria, ventricles, and lungs each are responsible for a tonic inhibition of the vasomotorcenter in the dog. *Circ Res* 36: 310-318, 1975
- 16) Minisi AJ. Vagal cardiopulmonary reflexes after total cardiac deafferentation. *Circulation* 98: 2615-2620, 1998
- 17) Wang W, Chen J-S, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation* 81: 1959-1966, 1990
- 18) Chen JS, Wang W, Bartholet T, Zucker IH. Analysis of baroreflex control of heart rate in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation* 83: 260-267, 1991
- 19) Dibner-Dunlap ME, Thames MD. Control of sympathetic nerve activity by vagal mechanoreflexes is blunted in heart failure. *Circulation* 86: 1929-1934, 1992
- 20) Creager MA, Creager SJ. Arterial baroreflex regulation of blood pressure in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 23: 401-405, 1994
- 21) Ferguson DW, Abboud FM, Mark AL. Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation* 69: 451-460, 1984
- 22) Mohanty PK, Arrowood JA, Ellenbogen KA, Thames MD. Neurohumoral and hemodynamic effects of lower body negative pressure in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 118: 78-85, 1989
- 23) DiBona GF, Sawin LL. Increased renal nerve activity in cardiac failure: Arterial vs. cardiac baroreflex impairment. *Am J Physiol* 268: R112-R116, 1995
- 24) Ashino K, Gotoh E, Sumita S, Moriya A, Ishii M. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty normalizes baroreflex sensitivity and sympathetic activity in patients with mitral stenosis. *Circulation* 96: 3443-3449, 1997
- 25) Zehr JE, Hawe A, Tsakiris AG, Rastelli GC, McGoon DC, Segar WE. ADH levels following nonhypotensive hemorrhage in dogs with chronic mitral stenosis. *Am J Physiol* 221: 312-317, 1971
- 26) Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N.

- Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87: 394-402, 1984
- 27) Palacios IF, Tuzcu ME, Weyman AE, Newell JB, Block PC. Clinical follow-up of patients undergoing percutaneous mitral balloon valvotomy. *Circulation* 91: 671-676, 1995
- 28) Iung B, Cormier B, Ducimetiere P, Porte J-M, Nallet O, Michel P-L, Acar J, Vahanian A. Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 27: 407-414, 1996
- 29) Hernandez R, Bañuelos C, Alfonso F, Goicolea J, Fernández-Ortiz A, Escaned J, Azcona L, Almeria C, Macaya C. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon. *Circulation* 99: 1580-1586, 1999
- 30) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 37: 7-11, 1976
- 31) Fredman CS, Pearson AC, Labovitz AJ, Kern MJ. Comparison of hemodynamic pressure half-time method and Gorlin formula with Doppler and echocardiographic determinations of mitral valve area in patients with combined mitral stenosis and regurgitation. *Am Heart J* 119: 121-129, 1990
- 32) Gorlin R, Sawyer CG, Haynes FW, Goodale WT, Dexter L. Effects of exercise on circulatory dynamics in mitral stenosis III. *Am Heart J* 41: 192-203, 1951
- 33) Mason DT, Braunwald E. A simplified plethysmographic system for the measurement of systemic arterial pressure and peripheral blood flow. *Am Heart J* 64: 796-804, 1962
- 34) Hagbarth KE, Vallbo ÅB. Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle-nerves. *Acta Physiol Scand* 74: 96-108, 1968
- 35) Knutsson E, Widen L. Impulses from single nerve fibres recorded in man using microelectrodes. *Nature* 213: 606-607, 1967
- 36) Ferguson DW, Hayes DW. Nifedipine potentiates cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in healthy humans. Direct evidence from microneurographic studies. *Circulation* 80: 285-98, 1989
- 37) Scherrer U, Vissing SF, Victor RG. Effects of lower-body negative pressure on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. Microneurographic evidence against cardiac baroreflex modulation of the exercise pressor reflex. *Circulation* 78: 49-59, 1988
- 38) Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 41: 233-243, 1978
- 39) Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: Evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 73: 615-621, 1986
- 40) Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 73: 913-919, 1986
- 41) van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 95: 1449-1454, 1997
- 42) Katz AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 322: 100-110, 1990
- 43) Leenen FH, Huang BS, Yu H, Yuan B. Brain 'ouabain' mediates sympathetic hyperactivity in congestive heart failure. *Circ Res* 77: 993-1000, 1995
- 44) Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J, Morris M, Jennings G, Esler MD. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 23: 570-578, 1994
- 45) 湯淺豊司, 高田重男, 島倉淳泰, 中村由紀夫, 臼田和生, 山田素宏, 紺谷真, 小林健一. 心不全患者の心肺圧受容体を介する交感神経活動調節に及ぼすジギタリスの影響. *心臓* 27: 1050-1056, 1995
- 46) Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzie MG. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 80: 65-77, 1989
- 47) Dibner-Dunlap ME, Smith ML, Kinugawa T, Thames MD. Enalaprilat augments arterial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27: 358-364, 1996
- 48) Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Pozzi M, Morganti A, Carugo S, Mancina G. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation* 96: 1173-1179, 1997
- 49) Ishikura F, Nagata S, Hirata Y, Kimura K, Nakatani S, Tamai J, Yamagishi M, Ohmori F, Beppu S, Takamiya M, Miyataki K, Nimura Y. Rapid reduction of plasma atrial natriuretic peptide levels during percutaneous transvenous mitral commissurotomy in patients with mitral stenosis. *Circulation* 79: 47-50, 1989
- 50) Tsuchihashi K, Sawai N, Takizawa H, Takahashi N, Ishiguro T, Hikita N, Ogata H, Yonekura S, Shimamoto K, Iimura O. Plasma noradrenaline as an indicator of functional state in hearts with mitral stenosis: The influence of acutely reduced left atrial pressure by balloon mitral commissurotomy. *Heart Vessels* 8: 85-90, 1993
- 51) Wroblewski H, Kastrup J, Mortensen SA, Haunso S. Abnormal baroreceptor-mediated vasodilation of the peripheral circulation in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 87: 849-856, 1993.
- 52) DiBona GF, Sawin LL. Reflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. *Am J Physiol* 266: R27-R39, 1994
- 53) Oren RM, Roach PJ, Schobel HP, Berg WJ, Ferguson DW. Sympathetic responses of patients with congestive heart failure to cold pressor stimulus. *Am J Cardiol* 67: 993-1001, 1991
- 54) Minisi AJ, Thames MD. Effect of chronic myocardial infarction on vagal cardiopulmonary baroreflex. *Circ Res* 65: 396-

405, 1989

55) Mohanty PK, Thames MD, Arrowood JA, Sowers JR, McNamara C, Szentpetery S. Impairment of cardiopulmonary baroreflex after cardiac transplantation in humans. *Circulation* 75: 914-921, 1987

56) Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S, Hanson P, Mohanty PK, Victor RG. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med* 323: 693-699, 1990

57) Minisi AJ, TL Cersley. Vagal cardiopulmonary reflexes after left ventricular deafferentation. *Circulation* 90: 2015-2021, 1994

58) Zucker IH, Earle AM, Gilmore JP. The mechanism of adaptation of left atrial stretch receptors in dogs with chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 60: 323-331, 1977

59) Zucker IH, Peterson TV, Gilmore JP. Ouabain increases left atrial stretch receptor discharge in the dog. *J Pharmacol Exp*

Ther 212: 320-324, 1980

60) Thames MD, Miller BD, Abboud FM. Sensitization of vagal cardiopulmonary baroreflex by chronic digoxin. *Am J Physiol* 243: H815-H818, 1982

61) Wang W, Chen JS, Zucker IH. Postexcitatory depression of baroreceptors in dogs with experimental heart failure. *Am J Physiol* 260: H1160-H1165, 1991

62) Imamura T, Takeshita A, Ashihara T, Yamamoto K, Hoka S, Nakamura M. Digitalis-induced augmentation of cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance. *Circulation* 71: 11-16, 1985

63) Clayton S, Cross MJ. The aggregation of blood platelets by catecholamines and by thrombin. *J Physiol* 169: 82-83, 1963

64) Kataoka H, Yano S, Tamura A, Mikuriya Y. Hemostatic changes induced by percutaneous mitral valvuloplasty. *Am Heart J* 125: 777-782, 1993

Percutaneous Transvenous Mitral Commissurotomy Improves Cardiopulmonary Baroreflex Function in Patients with Mitral Stenosis. Toyoshi Yuasa, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Jusen Med Soc.* **109**, 228 — 239 (2000)

Key words mitral stenosis, muscle sympathetic nerve activity, cardiopulmonary baroreflex function, percutaneous transvenous mitral commissurotomy

Abstract

Patients with heart failure often have associated sympathetic nerve excitation, which could result in part from impairment in the inhibitory influence of cardiopulmonary baroreflexes. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy (PTMC) could provide a unique model to assess the functional change in cardiopulmonary baroreflexes without surgical manipulation and drug-induced effect. The purpose of this study was to determine whether PTMC improves cardiopulmonary baroreflexes and attenuates sympathetic nerve activity. Fifteen patients with mitral stenosis were included in this study. Written informed consent was obtained from each patient. Electrocardiogram and central venous pressure (CVP) was monitored throughout the procedure. We measured forearm vascular resistance (FVR) using strain-gauge plethysmography and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) using microneurography. MSNA was expressed as bursts per min (burst rate, BR) and bursts per 100 heart beats (burst incidence, BI). Cardiopulmonary baroreflex provocation was performed by applying lower body negative pressure at -10 mmHg and its sensitivity was determined by dividing percent change in MSNA by change in CVP. Response to isometric exercise was assessed by handgrip at 30% of maximal voluntary contraction for 3 min. PTMC increased mitral valve area from 1.08 ± 0.08 to 1.71 ± 0.11 cm² ($p < 0.001$) and cardiac index from 2.81 ± 0.21 to 3.12 ± 0.25 l/min² ($p < 0.01$), and decreased mean pulmonary capillary wedge pressure from 17.6 ± 1.4 to 11.6 ± 1.1 mmHg ($p < 0.001$), but there was no significant change in heart rate or mean blood pressure. PTMC significantly decreased BR from 25.1 ± 2.5 to 15.6 ± 2.6 bursts/min and BI from 37.1 ± 3.7 to 23.6 ± 3.3 bursts/100 heart beats ($p < 0.01$, respectively). LBNP did not affect heart rate or blood pressure, but decreased CVP before and after PTMC. After PTMC, percent changes in FVR, BR and BI during LBNP were $+28.7 \pm 6.4$, $+63.9 \pm 11.7$ and $+61.8 \pm 11.9\%$, which were significantly greater than those before PTMC ($+13.1 \pm 6.7$, $+16.0 \pm 2.5$, $+14.5 \pm 2.7\%$; $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, respectively). The slopes of regression lines relating percent change in BR or BI and change in CVP during LBNP after PTMC were -39.9 ± 4.9 and $-38.7 \pm 6.2\%/mmHg$, which were significantly steeper than those before PTMC (-9.2 ± 1.1 , $-8.4 \pm 1.1\%/mmHg$, respectively, $p < 0.01$). PTMC did not affect MSNA responses to handgrip exercise. These results suggest that sympathetic nerve activation is associated with sympathetic nerve activation, which could result from impaired cardiopulmonary baroreflexes.